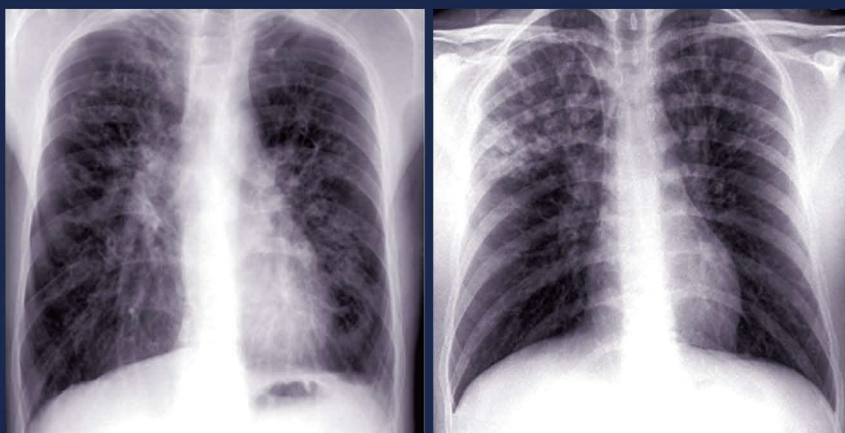


【美】马克·L.米特斯盖 (Mark L. Metersky) 主编

支气管扩张

Bronchiectasis



张 鹏 戴 洁 姜格宁 译



同济大学出版社
TONGJI UNIVERSITY PRESS

艾开兴 丁嘉安 主审

支气管扩张

Bronchiectasis

[美] 马克·L. 米特斯盖 (Mark L. Metersky) 主编

张 鹏 戴 洁 姜格宁 译



 同济大学出版社
TONGJI UNIVERSITY PRESS

图书在版编目(CIP)数据

支气管扩张/(美)马克·L. 米特斯盖
(Mark L. Metersky)主编;张鹏,戴洁,姜格宁译.
--上海:同济大学出版社,2018.12
书名原文:Clinics In Chest Medicine:
Bronchiectasis
ISBN 978-7-5608-7997-0
I. ①支… II. ①马… ②张… ③戴… ④姜…
III. ①支气管扩张—诊疗 IV. ①R562.2
中国版本图书馆 CIP 数据核字(2018)第 157122 号

支气管扩张 Bronchiectasis

[美]马克·L. 米特斯盖(Mark L. Metersky) 主编
张 鹏 戴 洁 姜格宁 译
责任编辑 陈红梅 责任校对 徐春莲 封面设计 陈益平

出版发行 同济大学出版社 www.tongjipress.com.cn
(地址:上海市四平路 1239 号 邮编:200092 电话:021-65985622)
经 销 全国各地新华书店
印 刷 江苏启东市人民印刷有限公司
开 本 787mm×1092mm 1/16
印 张 14 插页 1
字 数 349000
版 次 2018 年 12 月第 1 版 2018 年 12 月第 1 次印刷
书 号 ISBN 978-7-5608-7997-0

定 价 88.00 元

本书若有印装质量问题,请向本社发行部调换 版权所有 侵权必究

ELSEVIER

Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

3 Killiney Road, #08-01 Winsland House I, Singapore 239519

Tel: (65) 6349-0200; Fax: (65) 6733-1817

Clinics in Chest Medicine: Bronchiectasis

Copyright © 2012 Elsevier Inc. All rights reserved.

June 2012 ISSN 0272-5231

ISBN-13: 978-1-4557-3843-4

This translation of Clinics in Chest Medicine: Bronchiectasis by Mark L. Metersky was undertaken by Tongji University Press and is published by arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd.

Clinics in Chest Medicine: Bronchiectasis by Mark L. Metersky由同济大学出版社进行翻译，并根据同济大学出版社与爱思唯尔（新加坡）私人有限公司的协议约定出版。

《支气管扩张》（张鹏 戴洁 姜格宁 译）

ISBN: 978-7-5608-7997-0

Copyright © 2012 by Elsevier (Singapore) Pte Ltd. and Tongji University Press

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from Elsevier (Singapore) Pte Ltd and Tongji University Press.

声明

本译本由同济大学出版社完成。相关从业及研究人员必须凭借其自身经验和知识对文中描述的信息数据、方法策略、搭配组合、实验操作进行评估和使用。由于医学科学发展迅速，临床诊断和给药剂量尤其需要经过独立验证。在法律允许的最大范围内，爱思唯尔、译文的原文作者、原文编辑及原文内容提供者均不对译文或因产品责任、疏忽或其他操作造成的人身及/或财产伤害及/或损失承担责任，亦不对由于使用文中提到的方法、产品、说明或思想而导致的人身及/或财产伤害及/或损失承担责任。

Printed in China by Tongji University Press under special arrangement with Elsevier (Singapore) Pte Ltd. This edition is authorized for sale in the People's Republic of China only, excluding Hong Kong SAR, Macau SAR and Taiwan. Unauthorized export of this edition is a violation of the contract.

原版书编写人员信息

MARK L. METERSKY, MD

Professor of Medicine, Director, Center for Bronchiectasis Care, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Connecticut School of Medicine, Farmington, Connecticut

ANNE E. O'DONNELL, MD

Professor of Medicine, Chief, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Georgetown University Hospital, Washington, DC

PENNY AGENT, BSc (Hons), MCSP, DMS

Deputy Director of Rehabilitation and Therapies, Physiotherapy Department, The Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom

TIMOTHY R. AKSAMIT, MD

Associate Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota

SONIA N. BAINS, MD

Assistant Professor of Medicine, Division of Pulmonary, Critical Care, Allergy & Sleep Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, South Carolina

ALAN F. BARKER, MD

Pulmonary and Critical Care Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon

DIANA BILTON, MD, FRCP

Consultant Physician, Director of Cystic Fibrosis, Cystic Fibrosis Unit, Department

of Respiratory Medicine, The Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom

JOHN BONAVIDA, MD, FACR

Department of Radiology, New York University-Langone Medical Center, New York, New York

CHARLES L. DALEY, MD

Division of Mycobacterial and Respiratory Infections, National Jewish Health, Denver, Colorado

CHARLES FELDMAN, MB BCh, DSc, PhD, FRCP, FCP (SA)

Professor of Pulmonology and Chief Physician, Division of Pulmonology, Department of Internal Medicine, Faculty of Health Sciences, Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

LIZZIE J. FLUDE, BSc, MCSP

Specialist Physiotherapist Adult Respiratory Medicine, Physiotherapy Department, The Royal Brompton and Harefield NHS Foundation Trust, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom

ALEXANDRA F. FREEMAN, MD

Staff Clinician, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

CHRISTINE M. GOULD, MD

Fellow, Division of Pulmonary & Sleep

Medicine, Children's National Medical Center, Washington, DC; Staff Pediatric Pulmonologist, Department of Pediatrics, Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, Maryland

DAVID E. GRIFFITH, MD, FACP, FCCP

Professor of Medicine, Edward A. and Elizabeth B. Moncrief Distinguished Professor; Chief, Pulmonary and Critical Care Division, Department of Medicine, University of Texas Health Science Center, Tyler, Texas

ADAM T. HILL, MB ChB, MD, FRCPE

Consultant Respiratory Physician, Department of Respiratory Medicine, Royal Infirmary of Edinburgh; Honorary Senior Lecturer, University of Edinburgh, Edinburgh, United Kingdom.

JONATHAN S. ILOWITE, MD

Associate Clinical Professor of Medicine, SUNY Stony Brook, Stony Brook, New York

MICHAEL D. ISEMAN, MD

Division of Mycobacterial and Respiratory Infections, National Jewish Health, Denver, Colorado

MARC A. JUDSON, MD

Professor of Medicine; Chief, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Albany Medical College, Albany, New York

NAOTO KEICHO, MD, PhD

Director, Department of Respiratory Diseases, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

SHOJI KUDOH, MD, PhD

President, Fukujiji Hospital, Japan
Anti-Tuberculosis Association, Tokyo, Japan;

Professor Emeritus, Nippon Medical School, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

JASON LOBO, MD

Research Fellow, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina

DAVID C. MAUCHLEY, MD

Section of General Thoracic Surgery, Division of Cardiothoracic Surgery, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado

JOHN D. MITCHELL, MD

Chief, Section of General Thoracic Surgery, Division of Cardiothoracic Surgery, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado

BART C. MOULTON, MD

Pulmonary and Critical Care Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon

DAVID P. NAIDICH, MD, FACP

Department of Radiology, New York University-Langone Medical Center, New York, New York

GIRISH B. NAIR, MD

Pulmonary and Critical Care Medicine Fellow, Winthrop University Hospital, Mineola, New York

PEADAR G. NOONE, MD, FCCP, FRCPI

Associate Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina

KENNETH N. OLIVIER, MD, MPH

Staff Clinician, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

JUAN M. ROJAS-BALCAZAR, MD

Research Fellow, Division of Pulmonary
and Critical Care Medicine, Department
of Medicine, University of North Carolina,
Chapel Hill, North Carolina

MAEVE P. SMITH, MB ChB, MRCP

Respiratory Specialist Registrar, Department

of Respiratory Medicine, Royal Infirmary of
Edinburgh, Edinburgh, United kingdom

GRANT W. WATERER, MD, PhD

Professor of Medicine, University of Western
Australia, Royal Perth Hospital, Perth,
Australia; Adjunct Professor of Medicine,
Northwestern University, Chicago, Illinois

参译人员

(按姓氏首字母排序)

边栋亮	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科
陈 昶	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科(副主译)
程克斌	同济大学附属上海市肺科医院 呼吸科
戴 洁	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科(主译)
葛 韬	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科
姜 聪	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科
姜格宁	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科(主译)
靳凯淇	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科
李秋红	同济大学附属上海市肺科医院 呼吸科
李双佚	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科
励述元	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科
梁 硕	同济大学附属上海市肺科医院 呼吸科
齐梦凡	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科
沈莹冉	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科
苏奕亮	同济大学附属上海市肺科医院 呼吸科
孙凤环	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科
徐欣楠	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科
严以律	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科
易呈祥	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科
张 雷	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科(副主译)
张 鹏	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科(主译)
张凯旋	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科
周 峰	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科
周永新	同济大学附属同济医院 胸外科(副主译)
朱新生	同济大学附属上海市肺科医院 胸外科

序一

呼吸系统疾病已经成为我国常见病,其中支气管扩张是典型的呼吸道结构性病变。近年来对支气管扩张的病理生理、诊断及治疗方面有了较为深入的研究和了解,因此十分有必要对该病编写一本系统性专著。

由美国著名呼吸病学专家 Mark L. Metersky 教授等发起,与来自呼吸科、胸外科、感染科和影像科的医生们共同编写的 *Bronchiectasis* 一书,综述了支气管扩张(症)的基本概念和临床领域的研究现状,涵盖支气管扩张的发病机制、影像学表现、临床评估、物理疗法、化痰及抗菌药物和手术治疗等。内容详尽全面,吐旧纳新,可谓支气管扩张疾病领域的“百科全书”。

因此,该书的翻译具有重要的临床实用价值,将为呼吸科、胸外科、感染科等科室的临床医生和研究生提供不可多得的专业用书。我院胸外科和呼吸科医师共同完成全书翻译,并邀请了国内专家对此书进行审阅,力争将原著的内容通过“信、达、雅”的翻译展现给读者。全书结构清晰,内容丰富,图文并茂,技术参考性强。该书的出版,弥补了我国在支气管扩张领域缺乏权威性和综合性专著的空白,希望临床医师和研究者能从此书中获益。

丁嘉安

同济大学附属上海市肺科医院

序二



马克·L. 米特斯盖博士
(Mark L. Metersky)



安妮·E. 奥唐纳博士
(Anne E. O'Donnell)

特邀专家

支气管扩张(bronchiectasis,以下简称支扩)过去常被认为是一种罕见疾病。由于医药公司和基金机构的忽视,目前尚没有美国食品药品监督管理局(FDA)批准专门用来治疗支扩的药物。虽然近些年抗生素的应用使得支扩的患病率有所下降,但是就美国而言,目前仍然有超过110000例支气管扩张患者。囊性纤维化(cystic fibrosis)支扩的患病率约为非囊性纤维化支扩的1/3,常被医药公司所忽视。并且,许多医生也认为几乎没有什么有效的治疗方式能够提高支扩患者的生活质量,或者改变疾病进展。

在过去的5~10年间,对支扩的这一认知态度发生了明显的变化。或许是因为近年研究发现支扩的患病率显著增加,或许是由于雾化吸入给药治疗方法的进展,我们已经进入了一个治疗支扩的崭新时代。许多治疗支扩的临床研究已经完成,还有更多的研究正在进行之中。各式各样的雾化吸入抗生素、高渗性药物和抗炎药物也正处于研发之中。这些医疗用品的增加也使临床医生对支扩的病理生理、评估和治疗有了更深刻的理解。因此,本书探讨了支气管扩张及其相关疾病,并在合适的时候得以出版。

我们邀请了一些国际上的专家,来撰写这本全面且最新的书,阐述支气管扩张及其相关疾病。我们特地挑选了对本领域具有重要贡献且对支扩临床治疗具有丰富经验的专家。由于在过去的几年间,支扩的研究并未受到一些医药公司和基金机构的重视,所以我们尚无等级较高的证据来指导这一类患者的治疗。因此,本书的专家将结合他们的临床经验,来解读既往相关的文献。

本书的前两章探讨了气道防御机制以及机体防御和支扩病理生理变化关系的基础科学。第3章介绍了对新诊断支气管扩张患者的初步评估方法。接着,第4章讨论了支气管扩张的影像评估技术。后几章叙述了支扩的病因和相关疾病,包括遗传因素、过敏性支气管肺曲菌

病、非结核分枝杆菌感染、弥漫性泛细支气管炎和囊性纤维化。接着我们探讨了一些治疗相关性问题,从棘手的方面开始:支气管扩张治疗临床试验的合适终点指标。这一讨论为后续具体的治疗提供了基础,包括胸部物理疗法、黏液清除药物、抗炎药物和大环内酯类药物的使用,吸入和全身应用抗生素以及手术治疗。

希望从事支气管扩张的研究者和临床工作人员能从此书中获得一些信息。感谢本书作者们呈上如此出色的文章。他们的努力也使我们的工作变得容易,并且深受启发。同时我们感谢 Elsevier 公司的 Katie Hartner,感谢她的支持和耐心。最后,Mark 想感谢他的妻子 Karen 以及他的孩子 Andrew 和 Joshua,感谢他们对自己退休后继续从事该研究工作的理解;Anne 感谢她的家人、朋友和同事们的支持。

Mark L. Metersky

Anne E. O'Donnell

翻译:戴 洁 审校:梁 硕

目 录

序一 /丁嘉安

序二 /Mark L. Metersky Anne E. O'Donnell

1	气道防御机制/Grant W. Waterer	1
	许多防御系统网络已经进化,以帮助我们对抗试图入侵我们机体的病原体。肺是最常见的感染途径,因此在肺内往往可以看到各种各样的防御反应。本章总结了最近发表的研究目前已知的防御机制系统的概述,尤其是固有免疫,并对一些小分子的作用也做了特别叙述,如防御素、抗菌肽和胶原凝集素。其中,对支气管扩张病变相关部分做了详述。	
2	支气管扩张的发病机制/Bart C. Moulton Alan F. Barker	15
	支气管扩张的发病机制很难由单一因素来解释。目前倾向于认为是由炎症和感染反应的恶性循环所造成的。这一循环不仅仅与病原体的种类和毒力有关,还与宿主的免疫反应有关。在这一免疫反应过程中,如果反应过强则可能损伤气道;而反应较弱则无法清除病原体,从而增加后续感染的可能性。本章综述了支气管扩张发生过程的病理变化和进展,包括损伤机制与宿主因素。	
3	成人支气管扩张的初步评估/Mark L. Metersky	24
	支气管扩张是由许多潜在致病条件和(或)外界环境对支气管“树”的损害所造成的。虽然在对支气管扩张进行详细评估后,仍有50%的患者病因不明。但是,针对新诊断的支气管扩张患者进行系统性的诊断评估至关重要,因为大部分患者都具有一个明确病因,这对支气管扩张的治疗和预后具有重要意义。目前尚无一个支气管扩张评估检测体系可适用于所有支气管扩张患者。本章综述了对成人支气管扩张的初步评估方法。	
4	支气管扩张的影像学表现/John Bonavita David P. Naidich	38
	虽然高分辨率CT在评价支气管扩张时存在一定的缺陷,但其目前仍然是评估支气管扩张受累范围和严重程度的金标准。高分辨率CT有助于深入了解支气管扩张的生理学变化。最近研究发现,影像上气管壁的密度值与慢性阻塞性肺病气流受限的严重程度具有良好的相关性。测量气管壁密度峰值有助于评估支气管扩张的严重程度,并且气管壁密度峰值可作为评价支气管扩张治疗反应的标志物。高分辨率CT在评价气道疾病方面的更多功能还有待进一步的研究。	
5	支气管扩张的遗传因素/Christine M. Gould Alexandra F. Freeman Kenneth N. Olivier	54
	了解遗传因素对支气管扩张的影响,有助于更好地认识支气管扩张发生的病理恶性循环。全基因组连锁分析、基于家族的遗传连锁研究以及候选基因检测方法,增进了我们对支气管扩张遗传基础复杂性的认识。本章探讨了等位基因突变、基因修饰和HLA的关联以及发育、宿主与环境因素之间的交互作用,是如何在一定程度上影响了支气管扩张的发生和疾病的进展。	

- 6 变应性支气管肺曲菌病/Sonia N. Bains Marc A. Judson 72
 变应性支气管肺曲菌病是由于机体对烟曲霉菌过度增强的 T_H2 反应所致。变应性支气管肺曲菌病可发生于小部分肺囊性纤维化和支气管哮喘患者,提示机体内在免疫缺陷对疾病易感性的重要作用。本章探讨了目前对过敏性支气管肺曲菌病的免疫病理、临床和实验室检查以及诊断治疗的最新认识。由于本病和肺囊性纤维化、支气管哮喘在临床表现和血清学上具有相似表现,本章着重叙述了这三种疾病在临床和实验室上的鉴别点。并且,概述了变应性支气管肺曲菌病的临床诊断流程和治疗方案。

- 7 支气管扩张和非结核分枝杆菌病/David E. Griffith Timothy R. Aksamit 90
 在既往 30 年内,人们已逐渐认识到非结核分枝杆菌(NTM)肺感染和支气管扩张存在密切相关性。尽管尚缺乏有力的证据支持,但目前认为,既往存在的支气管扩张能够促进非结核分枝杆菌的感染,继而引起以结节和支气管扩张为临床特征的非结核分枝杆菌病(结节样或支扩样 NTM)。为了有效地运用 NTM 诊断指南,临床医生必需熟悉每一类 NTM 致病菌株。从根本上而言,所有 NTM 患者都合并支气管扩张,因此对该类患者的最佳治疗应包含 NTM 感染的治疗和支气管扩张的治疗。

- 8 弥漫性泛细支气管炎/Shoji Kudoh Naoto Keicho 104
 弥漫性泛细支气管炎(DPB)是以慢性气道感染和弥漫性双肺微结节病变为特征。DPB 主要见于东亚人种。病因学研究发现仅亚洲人存在遗传易感性。低剂量、长期使用大环内酯类药物能够改善 DPB 疾病预后,其机制可能是由于 14-元环和 15-元环大环内酯类药物具有抗炎作用。如今,大环内酯类药物可成功治疗 DPB,已将其逐渐应用至其他慢性气道疾病。

- 9 囊性纤维化的最新研究进展/Jason Lobo Juan M. Rojas-Balcazar Peadar G. Noone 115
 肺囊性纤维化(CF)是一种遗传性疾病,具有较高的发病率和病死率,尤其在年轻患者中。目前人们对 CF 的遗传机制、病理生理以及临床表现已有了充分的认识。与此同时,一些新型治疗药物也已开发或正在研制之中,这些将对患者的生活质量和生存预后产生重要影响。同样,在 CF 诊治中心,提高患者医疗服务的可及性、建立以团队为基础并对这一过程进行不断审查以及通过质量改进方案,都将影响患者预后。

- 10 评估支气管扩张治疗的有效性:应用何种终点指标? /Maeve P. Smith Adam T. Hill 142
 支气管扩张治疗的远期目标包括降低细菌负荷、减轻气道炎症损伤,以最终改善患者症状,减少急性加重次数和严重程度,提高患者生活质量。然而,目前针对支气管扩张疗效评估尚无经过验证的临床和实验室指标;此外,这些指标在评估疾病及其治疗反应的有效性也尚不明确。因此,迫切需要相关可靠的指标来促进支气管扩张的有效治疗,以确保今后的治疗方法能够不断改善。本章探讨了一些潜在终点指标及其在评估支气管扩张稳定期治疗中的作用。

- 11 支气管扩张的胸部物理疗法/Lizzie J. Flude Penny Agent Diana Bilton 160
 支气管扩张是一类持续性、进展性疾病,以炎症和感染所引起的黏膜纤毛清除功能障碍为特征。提高气道清除能力有助于气道脓性分泌物的排出,改善炎症,并且控制咳嗽、痰液堵塞等临床相关症状。物理治疗师的职责在于指导患者掌握增强气道清除力的方法,使患者在日常治疗中能够常规使用。

12	支气管扩张的黏液清除药物/Girish B. Nair Jonathan S. Ilowite	173
	对于非囊性纤维化支气管扩张,目前尚无被认可的能够增加黏液清除能力的药物。研究证据支持高渗性药物在囊性纤维化治疗中的应用,而有关甘露醇和高渗盐水吸入的治疗研究尚在进行之中。N-乙酰半胱氨酸在肺部疾病治疗中的作用不仅因其可促进黏液溶解,更多的是其具有抗氧化作用;脱氧核糖核酸酶 α 在囊性纤维化的治疗中有效,而在非囊性纤维化支气管扩张的治疗中并无显著作用;黏液动力药物如 β 受体激动剂,在正常肺和一些肺部病理状态下可增加黏膜纤毛的清除能力,但这些药物在支气管扩张中的作用还未被研究证实。	
13	抗炎治疗和大环内酯类药物在支气管扩张中的应用/Charles Feldman	183
	气道炎症是支气管扩张发生的主要因素,由此提示抗炎治疗可能对支气管扩张治疗有效。本章探讨了抗炎/免疫调节治疗在支气管扩张中的应用,并分别阐述了糖皮质激素、大环内酯类药物和其他抗炎药物的作用。	
14	支气管扩张的抗菌治疗/Anne E. O'Donnell	194
	抗生素对支气管扩张急性加重期的治疗具有重要地位,并可作为长期治疗药物之一,使部分患者获益。目前尚无FDA批准的用于支气管扩张急性期治疗或慢性管理的抗生素。对于吸入抗生素长期治疗支气管扩张的有效性和安全性评价,相关临床试验正在进行之中。在这些结果公布之前,临床医生应根据目前最合适的临床判断结合已发表的数据和指南,对患者进行个体化治疗。	
15	肺切除术和肺移植在治疗支气管扩张中的应用/David C. Mauchley Charles L. Daley Michael D. Iseman John D. Mitchell	200
	本章旨在向从事肺部疾病诊疗的医师,介绍并更新目前手术切除和肺移植在支气管扩张治疗中的地位及对其治疗作用的认识。重点阐述支气管扩张的术前检查、手术切除的技术要点、术后并发症以及预后。	
	附录 彩图	209

翻译:戴 洁 审校:梁 硕

1 气道防御机制

Grant W. Waterer, MD, PhD

关键词

免疫, 气道, 固有免疫

关键点

- 免疫系统是一个复杂的系统, 具有复杂的工作机制, 这些机制互相重叠, 这个复杂系统的进化, 可能是机体对于病原体诱发疾病、战胜机体免疫屏障的一种回应。
- 小分子蛋白以及多肽, 例如防御素、抗菌肽、胶原凝集素, 在免疫系统中扮演了重要的角色, 为研究机体防御、抵抗病原体提供了新视角。
- 研究这些蛋白质和多肽是对新领域的探索, 特别是包括干细胞疗法在内的吸入性疗法的研究。

人类的呼吸道与多种潜在的病原体广泛相关, 因此, 我们实施了诸多策略以保护呼吸道。人体免疫系统通过一系列复杂而又互相重叠的方式发展运作起来, 从而对抗很多病原体对免疫作用的逃避。

在支气管扩张中, 由于宿主和病原体的相互攻击, 两者之间的平衡发生了倾斜。一般情况下, 支气管扩张不仅仅是一种或多种免疫应答缺陷所引起的, 正常支气管结构的破坏还会引起气道损伤区域更大规模的免疫缺陷。免疫应答对于清除病原体至关重要, 炎症可能不会导致进一步的肺部损伤, 但是至少会暂时损害免疫反应, 使宿主更容易受到继发感染的影响; 此即在支气管扩张中所谓的恶性循环假说¹。

对所有气道防御机制的全面总结本身就是一本教科书, 远远超出了本章的范畴。本章的亮点在于讨论典型支气管扩张患者的气道防御机制, 以及过去十年间已经发现的对于病原体的免疫应答的深刻见解, 并特别关注固有免疫系统的研究。

机械性防御

纤毛

机体基础的机械性适应对于保护呼吸道至关重要。呼吸道大部分是由纤毛上皮所覆盖。纤毛的顶端是一层厚度为 $5\sim 10\mu\text{m}$ 的黏液密集覆盖层, 以沉积所吸入的颗粒物²。纤毛的协同运动推动微生物以及其他吸入性颗粒物进入黏液层。在上呼吸道内, 纤毛推动颗粒向咽喉方向运动, 颗粒由此处被吞咽; 而在下呼吸道, 颗粒被推向气管, 从此处被咳出。

多种遗传的以及后天的纤毛数量和(或)功能紊乱已经被探讨³。纤毛功能损伤程度与肺和鼻窦疾病的严重程度的相关关系是一项重要的证据, 该证据揭示了基本防御机制保护呼吸道的重要性。

黏液

黏液层是由多种高分子量的糖蛋白(2%~3%),盐(1%)和水(95%)组成,这些成分由黏膜下层的浆液腺和黏液腺中的杯状细胞产生、分泌⁴。虽然黏液层表层根据纤毛的活动而移动,但是其深部的纤周液体层却与之不同²。黏液层的盐浓度被严格控制,这可能关系到限制细菌的生长。当盐浓度失调时,可以导致黏液层黏弹性显著改变,例如肺囊性纤维化跨膜电导调节功能缺陷,使得患者黏膜的免疫功能有崩溃的可能。

除糖蛋白外,黏液层中还含有多种蛋白质,这些蛋白质是固有免疫反应中非常重要的组成成分。其中一些蛋白是由血浆渗透进入黏液层,而另一些蛋白,例如免疫球蛋白(IgA)、溶菌酶和乳铁蛋白以主动分泌的形式进入黏液层⁶。

固有免疫

Toll 样受体(TLRs)

对病原体的特异性识别是从 TLRs 开始的。TLRs 是一类细胞表面蛋白家族,其功能是协助机体激活固有免疫和获得性免疫应答,然而其无法强制性激活获得性免疫。近期研究发现,11 种 TLRs 具有不同的配体,因此对不同的病原体具有特异性(表 1-1),但是 TLR-10 的功能依旧未知⁷。TLRs 在多种细胞中表达,这些细胞包括中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞、调节性 T 细胞、调节性 B 细胞以及上皮细胞⁷⁻⁹。

通过结合 TLR 配体从而激活其信号传导通路被精确调控,当传导通路异常时将会导致疾病发生⁷。一般情况下,根据 MyD88 依赖和非依赖性,TLRs 信号传导通路可以被分为两类,其中 MyD88 依赖途径是 TLRs 的主要传导通路⁷。

有一些证据表明,TLR 调控在支气管扩张中的作用可能区别于其他疾病。但是,无论是调控的过程还是疾病的诱导作用,目前依旧未知¹⁰。TLR 激活的最主要结果就是释放大量细胞因子,这些细胞因子是中性粒细胞和巨噬细胞的主要靶细胞⁷。重要的细胞因子包括:肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白介素-1 β (IL-1 β)和白介素-6(IL-6)。

表 1-1 Toll 样受体及其特异性

Toll 样受体	配体	病原体
1,2,6	脂肽类	革兰阳性菌和真菌
3	多聚胞苷酸,双链 DNA	病毒
4	脂多糖	革兰阴性菌
5	鞭毛蛋白	细菌鞭毛
7	单链 RNA	病毒
8	单链 RNA	病毒
9	未甲基化-DNA,磷酸鸟嘌呤胞嘧啶-DNA	细菌,DNA
10	未知	未知
11	大肠杆菌内未知成分,抑制蛋白分子	大肠杆菌 ⁹⁹ ,弓形虫 ¹⁰⁰

数据来源:Moresco EM,LaVine D,Beutler B. Toll-like receptors. Curr Biol,2011,21:R488-93.